

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. November 2006 (30.11.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/125548 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
A61K 31/519 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/004591

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. Mai 2006 (16.05.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102005024493.9 27. Mai 2005 (27.05.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-  
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HENDRIX, Martin  
[DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE). WUN-  
DER, Frank [DE/DE]; Schwarzer Weg 251, 42117  
Wuppertal (DE). TERSTEEGEN, Adrian [DE/DE];  
Henselweg 32, 42115 Wuppertal (DE). STASCH, Jo-  
hannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651  
Solingen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE  
AG; Law And Patents, Patents And Licensing, 51368  
Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF PYRAZOLOPYRIMIDINE AGAINST CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PYRAZOLOPYRIMIDINEN GEGEN HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of pyrazolopyrimidine for producing drugs for treating cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrazolopyrimidinen zur Herstellung von Arzneimitteln zur  
Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.



WO 2006/125548 A1

## VERWENDUNG VON PYRAZOLOPYRIMIDINEN GEGEN HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrazolopyrimidinen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Inhibition von Phosphodiesterasen moduliert die Spiegel der zyklischen Nukleotide 5'-3' zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bzw. 5'-3' zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP). Diese zyklischen Nukleotide (cAMP und cGMP) sind wichtige second messenger und spielen daher eine zentrale Rolle in den zellulären Signaltransduktionskaskaden. Beide aktivieren unter anderem, aber nicht ausschließlich, jeweils wieder Proteinkinasen. Die von cAMP aktivierte Proteinkinase wird Proteinkinase A (PKA) genannt, die von cGMP aktivierte Proteinkinase wird Proteinkinase G (PKG) genannt. Aktivierte PKA bzw. PKG können wiederum eine Reihe zellulärer Effektorproteine phosphorylieren (z.B. Ionenkanäle, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Strukturproteine). Auf diese Weise können die second messengers cAMP und cGMP die unterschiedlichsten physiologischen Vorgänge in den verschiedensten Organen kontrollieren. Die zyklischen Nukleotide können aber auch direkt auf Effektormoleküle wirken. So ist z.B. bekannt, dass cGMP direkt auf Ionenkanäle wirken kann und hiermit die zelluläre Ionenkonzentration beeinflussen kann (Übersicht in: Wei et al., *Prog. Neurobiol.*, **1998**, 56: 37-64). Ein Kontrollmechanismus, um die Aktivität von cAMP und cGMP und damit diese physiologischen Vorgänge wiederum zu steuern, sind die Phosphodiesterasen (PDE). PDEs hydrolysieren die zyklischen Monophosphate zu den inaktiven Monophosphaten AMP und GMP. Es sind mittlerweile mindestens 21 PDE-Gene beschrieben (*Exp. Opin. Investig. Drugs* **2000**, 9, 1354-3784). Diese 21 PDE-Gene lassen sich aufgrund ihrer Sequenzhomologie in 11 PDE-Familien einteilen (Nomenklatur-Vorschlag siehe <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>). Einzelne PDE-Gene innerhalb einer Familie werden durch Buchstaben unterschieden (z.B. PDE1A und PDE1B). Falls noch unterschiedliche Splice-Varianten innerhalb eines Genes vorkommen, wird dies dann durch eine zusätzliche Nummerierung nach dem Buchstaben angegeben (z.B. PDE1A1).

Die humane PDE9A wurde 1998 kloniert und sequenziert. Die Aminosäurenidentität zu anderen PDEs liegt bei maximal 34 % (PDE8A) und minimal 28 % (PDE5A). Mit einer Michaelis-Menten-Konstante (Km-Wert) von 170 nM ist PDE9A hochaffin für cGMP. Darüber hinaus ist PDE9A selektiv für cGMP (Km-Wert für cAMP = 230 µM). PDE9A weist keine cGMP-Bindungsdomäne auf, die auf eine allosterische Enzymregulation durch cGMP schließen ließe. In einer Northern Blot-Analyse wurde gezeigt, dass die PDE9A im Mensch unter anderem in Hoden, Gehirn, Dünndarm, Skelettmuskulatur, Herz, Lunge, Thymus und Milz exprimiert wird. Die höchste Expression wurde in Gehirn, Dünndarm, Herz und Milz gefunden (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25): 15559-15564). Das Gen für die humane PDE9A liegt auf Chromosom 21q22.3 und

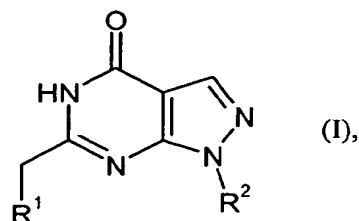
enthält 21 Exons. Bislang wurden 20 alternative Spleißvarianten der PDE9A identifiziert (Guipponi et al., *Hum. Genet.*, **1998**, *103*: 386-392, Wang et al., *Gene*, **2003**, *314*: 15-27, Rentero et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2003**, *301*: 686-692). Klassische PDE-Inhibitoren hemmen die humane PDE9A nicht. So zeigen IBMX, Dipyridamole, SKF94120, Rolipram und  
5 Vinpocetin in Konzentrationen bis 100  $\mu\text{M}$  keine Inhibition am isolierten Enzym. Für Zaprinast wurde ein  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 35  $\mu\text{M}$  nachgewiesen (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273* (25): 15559-15564).

Die Maus-PDE9A wurde 1998 von Soderling et al. (*J. Biol. Chem.*, **1998**, *273* (25): 15553-15558) kloniert und sequenziert. Diese ist wie die humane Form hochaffin für cGMP mit einem  $K_m$  von  
10 70 nM. In der Maus wurde eine besonders hohe Expression in der Niere, Gehirn, Lunge und Herz gefunden. Auch die Maus-PDE9A wird von IBMX in Konzentrationen unter 200  $\mu\text{M}$  nicht gehemmt; der  $\text{IC}_{50}$ -Wert für Zaprinast liegt bei 29  $\mu\text{M}$  (Soderling et al., *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273* (19): 15553-15558). Im Rattengehirn wurde gezeigt, dass PDE9A in einigen Hirnregionen stark exprimiert wird. Dazu zählen der Bulbus olfactorius, Hippocampus, Cortex, Basalganglien und  
15 basales Vorderhirn (Andreeva et al., *J. Neurosci.*, **2001**, *21* (22): 9068-9076). Insbesondere Hippocampus, Cortex und basales Vorderhirn spielen eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisvorgängen.

Wie oben bereits erwähnt, zeichnet sich PDE9A durch eine besonders hohe Affinität für cGMP aus. Deshalb ist PDE9A im Gegensatz zu PDE2A ( $K_m = 10 \mu\text{M}$ ; Martins et al., *J. Biol. Chem.*,  
20 **1982**, *257*: 1973-1979), PDE5A ( $K_m = 4 \mu\text{M}$ ; Francis et al., *J. Biol. Chem.*, **1980**, *255*: 620-626), PDE6A ( $K_m = 17 \mu\text{M}$ ; Gillespie and Beavo, *J. Biol. Chem.*, **1988**, *263* (17): 8133-8141) und PDE11A ( $K_m = 0.52 \mu\text{M}$ ; Fawcett et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, *97* (7): 3702-3707) schon bei niedrigen physiologischen Konzentrationen aktiv. Im Gegensatz zu PDE2A (Murashima et al., *Biochemistry*, **1990**, *29*: 5285-5292) wird die katalytische Aktivität von PDE9A nicht durch cGMP  
25 gesteigert, da es keine GAF-Domäne (cGMP-Bindedomäne, über die die PDE-Aktivität allosterisch gesteigert wird) aufweist (Beavo et al., *Current Opinion in Cell Biology*, **2000**, *12*: 174-179). PDE9A-Inhibitoren können deshalb zu einer Erhöhung der basalen cGMP-Konzentration führen.

Aus WO 04/099211, WO 04/099210, WO 04/026876, WO 04/018474 und der dort zitierten  
30 Literatur sowie der US 2004/022018 sind Pyrazolopyrimidine und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten bereits bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel



in welcher

$R^1$  C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist, und

5 wobei C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl und C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylamino-  
10 carbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,

wobei

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-  
carbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-  
15 C<sub>10</sub>-Arylamino- carbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonyl- amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- thio  
gegebenenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig voneinander aus-  
gewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl und  
Trifluormethoxy

20 substituiert sind,

$R^2$  Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls  
mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino,  
Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-  
25 carbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylamino-  
carbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit  
5 ein bis drei Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und einer Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

wobei

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

10 oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,,

substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von  
15 Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, welche gegebenenfalls  
20 mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,  
25

wobei

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonyl-

amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano und Halogen

substituiert sind,

- 5     R<sup>2</sup>     Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,

- 10     wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen und einer Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

wobei

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>     unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

- 20     oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>     zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5-bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

- 25     bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I),

in welcher

5 R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiert sind,

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor und Brom

10 substituiert sind,

15 R<sup>2</sup> Phenyl, Pyrimidyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyrimidyl, N-Oxidopyridyl und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiert sind,

20 wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom und einer Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

wobei

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

oder

25 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5-bis 6-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweist, und

- 5 R<sup>2</sup> Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

- 10 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- 15 R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Phenylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind, und

- 20 R<sup>2</sup> Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

- 25 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy,



Phenylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind, und

- 5 R<sup>2</sup> Phenyl, N-Oxidopyridyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit einem Rest und Pyridyl und N-Oxidopyridyl gegebenenfalls mit einem Rest jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

- 10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, im Rahmen der Formel (I) die folgende Bedeutung:

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, 2-Butyl, 2-Pentyl und 3-Pentyl.

- 15 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6, bevorzugt 2 bis 4 und besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl.

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 6, bevorzugt mit 2 bis 4 und besonders bevorzugt mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Ethinyl, n-Prop-1-in-2-yl, n-Prop-1-in-3-yl und n-But-2-in-1-yl.

- 20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

- 25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.

- 30 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert. Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropyl-

amino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino und n-Hexyl-i-pentylamino.

5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Alkylcarbonylrest, wobei der Alkylrest geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert. Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Mono- oder Dialkylaminorest, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, geradkettig oder verzweigt sind und jeweils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert. Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Di-n-propylaminocarbonyl, Diisopropylaminocarbonyl, Di-t-butylaminocarbonyl, Di-n-pentylaminocarbonyl, Di-n-hexylaminocarbonyl, Ethylmethylaminocarbonyl, Isopropylmethylaminocarbonyl, n-Butylethylaminocarbonyl und n-Hexyl-i-pentylaminocarbonyl. Weiterhin können im Falle eines Dialkylaminorestes die beiden Alkylreste zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 8-gliedriges Heterocyclen bilden.

20 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Arylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Arylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert. Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.

30 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert. Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders  
5 bevorzugt Fluor und Chlor.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, N-Oxidopyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl und Isochinolinyl.  
10

Heteroarylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Heteroaryl-amino-Rest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylaminocarbonyl, Furylaminocarbonyl, Pyrrolylaminocarbonyl, Thiazolylaminocarbonyl, Oxazolylaminocarbonyl, Imidazolylaminocarbonyl, Tetrazolylaminocarbonyl, Pyridylaminocarbonyl, Pyrimidinylaminocarbonyl, Pyridazinylaminocarbonyl, Indolylaminocarbonyl, Indazolylaminocarbonyl, Benzofuranylaminocarbonyl, Benzothiophenylaminocarbonyl, Chinolinylaminocarbonyl und Isochinolinylaminocarbonyl.  
15

Heteroarylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Heteroarylcarbonyl-Rest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylcarbonylamino, Furylcarbonylamino, Pyrrolylcarbonylamino, Thiazolylcarbonylamino, Oxazolylcarbonylamino, Imidazolylcarbonylamino, Tetrazolylcarbonylamino, Pyridylcarbonylamino, Pyrimidinylcarbonylamino, Pyridazinylcarbonylamino, Indolylcarbonylamino, Indazolylcarbonylamino, Benzofuranylcarbonylamino, Benzothiophenylcarbonylamino, Chinolinylcarbonylamino und Isochinolinylcarbonylamino.  
20

3- bis 8-gliedriges Cycloalkyl steht für gesättigte und teilweise ungesättigte nicht-aromatische Cycloalkylreste mit 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 6 und besonders bevorzugt 5 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cyclus. Bevorzugte Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl und Cyclohexenyl.  
25

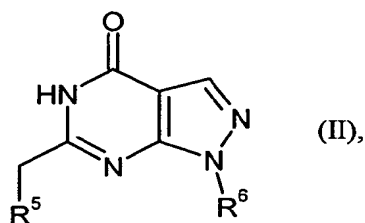
5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind  
30

bevorzugt. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige Heterocyclylreste. Bevorzugte Beispiele umfassen Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit  
5 nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel (I) und deren Herstellung sind aus WO 04/099211 bekannt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (II),



10

in welcher

$R^5$  Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Halogen,  
15  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonyl-amino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio substituiert sind,

wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio gegebenenfalls mit  
20 einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$ ,

wobei

25  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

oder

$R^7$  und  $R^8$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclen bedeuten,

substituiert sind,

5  $R^6$  Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino, Halogen,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Hetero-arylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio substituiert sind,

10 wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylamino,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylsulfonyl und  $C_1$ - $C_6$ -Alkylthio gegebenenfalls mit  
15 einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$ ,

wobei  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

20 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (II),

in welcher

25  $R^5$  Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylaminocarbonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonylamino,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio substituiert sind,

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

wobei

- 5                    R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>            unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, oder
- R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>            zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5-  
bis 6-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

- 10            R<sup>6</sup>            Phenyl, Pyrimidyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Pyrimidyl und  
Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus  
der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino,  
Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Fluor, Chlor, Brom, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
carbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylamino-  
carbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonylamino,  
15            C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiert sind,

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der  
Gruppe Hydroxy, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe  
der Formel -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

wobei R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 20            substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von  
Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der  
Formel (II),

- 25            in welcher R<sup>5</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweist und

R<sup>6</sup>            Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 2 Resten und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis  
2 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl,  
2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeutet, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (II),

5 in welcher

R<sup>5</sup> Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 2 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Phenylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminocarbonyl oder Phenylaminocarbonyl substituiert sind,

10 R<sup>6</sup> Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl mit 1 bis 2 Resten und Pyridyl gegebenenfalls mit 1 bis 2 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, 2-Propyl, Trifluormethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor und Chlor substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, im Rahmen der Formel (II) die folgende Bedeutung:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino und n-Hexyl-i-pentylamino.

30

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Alkylcarbonylrest, wobei der Alkylrest geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert. Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Mono- oder Dialkylaminorest, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, geradkettig oder verzweigt sind und jeweils 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Beispiele umfassen Methyaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert. Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, Dimethylaminocarbonyl, Diethylaminocarbonyl, Di-n-propylaminocarbonyl, Diisopropylaminocarbonyl, Di-t-butylaminocarbonyl, Di-n-pentylaminocarbonyl, Di-n-hexylaminocarbonyl, Ethylmethyaminocarbonyl, Isopropylmethyaminocarbonyl, n-Butylethylaminocarbonyl und n-Hexyl-i-pentylaminocarbonyl. Weiterhin können im Falle eines Dialkylaminorestes die beiden Alkylreste zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 8-gliedriges Heterocyclen bilden.

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Arylaminorest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Arylcarbonylrest. Bevorzugte Beispiele umfassen Phenylcarbonylamino und Naphthylcarbonylamino.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert. Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert. Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.



Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl und Isochinolinyl.

Heteroarylaminocarbonyl steht für einen über eine Carbonyl-Gruppe verknüpften Heteroaryl-amino-Rest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylaminocarbonyl, Furylaminocarbonyl, Pyrrolylaminocarbonyl, Thiazolylaminocarbonyl, Oxazolylaminocarbonyl, Imidazolylaminocarbonyl, Tetrazolylaminocarbonyl, Pyridylaminocarbonyl, Pyrimidinylaminocarbonyl, Pyridazinylaminocarbonyl, Indolylaminocarbonyl, Indazolylaminocarbonyl, Benzofuranylaminocarbonyl, Benzothiophenylaminocarbonyl, Chinolinylaminocarbonyl und Isochinolinylaminocarbonyl.

Heteroarylcarbonylamino steht für einen über eine Amino-Gruppe verknüpften Heteroaryl-carbonyl-Rest. Bevorzugte Beispiele umfassen Thienylcarbonylamino, Furylcarbonylamino, Pyrrolylcarbonylamino, Thiazolylcarbonylamino, Oxazolylcarbonylamino, Imidazolylcarbonylamino, Tetrazolylcarbonylamino, Pyridylcarbonylamino, Pyrimidinylcarbonylamino, Pyridazinylcarbonylamino, Indolylcarbonylamino, Indazolylcarbonylamino, Benzofuranylcarbonylamino, Benzothiophenylcarbonylamino, Chinolinylcarbonylamino und Isochinolinylcarbonylamino.

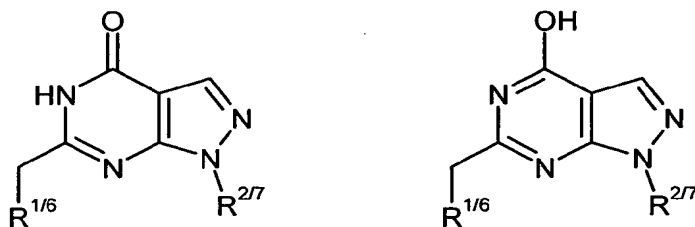
5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige Heterocyclylreste. Bevorzugte Beispiele umfassen Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 Ringatomen und bis zu 2 Stickstoffatomen. Der Heteroarylrest ist über ein Kohlenstoffatom gebunden. Bevorzugte Beispiele umfassen Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Pyrazinyl.

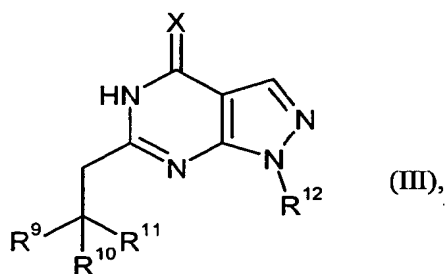
Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel (II) und deren Herstellung sind aus WO 04/099210 bekannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (II) können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



- 5 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),



in welcher

- 10  $R^9$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $-C(=O)OR^{13}$  oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ , wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $-C(=O)OR^{13}$  oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$  substituiert ist, und

$R^{13}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

- 15  $R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen, oder

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclen bilden,

$R^{10}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,

oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, -C(=O)OR<sup>16</sup> substituiert sind, und

5 R<sup>16</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Benzyl steht,

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>12</sup> Pentan-3-yl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

10 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),

R<sup>9</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, -C(=O)OR<sup>13</sup> oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, -C(=O)OR<sup>13</sup> oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist, und

15 R<sup>13</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, oder

20 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden,

R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,

oder

25 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Oxo, -C(=O)OR<sup>16</sup> substituiert sind, und

R<sup>16</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Benzyl steht,

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

R<sup>12</sup> Pentan-3-yl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von  
5 .Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),

R<sup>9</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, -C(=O)OR<sup>13</sup> oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,  
wobei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl,  
10 -C(=O)OR<sup>13</sup> oder -C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist, und

R<sup>13</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen, oder  
zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 5- bis 6-  
gliedriges Heterocyclyl bilden,

15 R<sup>10</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl,

oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenen-  
falls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
20 Hydroxy, Oxo, -C(=O)OR<sup>16</sup> substituiert sind, und

R<sup>16</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl steht,

R<sup>11</sup> Wasserstoff,

R<sup>12</sup> Pentan-3-yl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

25 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von  
Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),

5  $R^9$  Methyl, Ethyl, Isopropyl, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ , wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

$R^{14}$  für Phenyl steht und

$R^{15}$  für Wasserstoff steht,

$R^{10}$  Wasserstoff, Methyl, Trifluormethyl, oder

10  $R^9$  und  $R^{10}$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden, wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

$R^{11}$  Wasserstoff,

$R^{12}$  Pentan-3-yl,  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

15 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (III),

20  $R^9$  Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ , wobei Methyl gegebenenfalls mit Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiert ist, und

$R^{14}$  für Phenyl steht und

$R^{15}$  für Wasserstoff stehen,

$R^{10}$  Wasserstoff, Methyl, oder

25  $R^9$  und  $R^{10}$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl oder Tetrahydrofuryl bilden, wobei Cyclohexyl gegebenenfalls mit Methyl substituiert ist, und

R<sup>11</sup> Wasserstoff,

R<sup>12</sup> Pentan-3-yl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

X Sauerstoff,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, im Rahmen der Formel (III) die folgende Bedeutung:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl steht für Phenyl oder Naphthyl.

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl genannt.

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenyl steht für teilweise ungesättigte, nicht-aromatische Cycloalkylreste, die eine oder mehrere Mehrfachbindungen, vorzugsweise Doppelbindungen enthalten. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl und Cycloheptenyl.

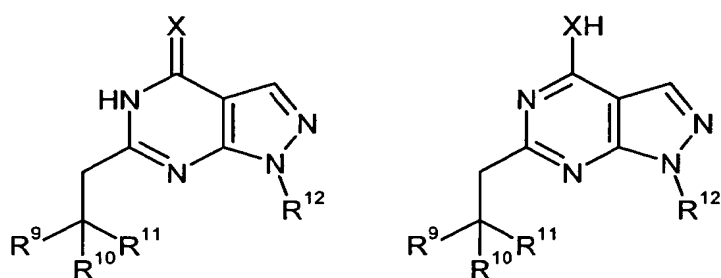
Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetan-

3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidinyl, Thiopyranyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

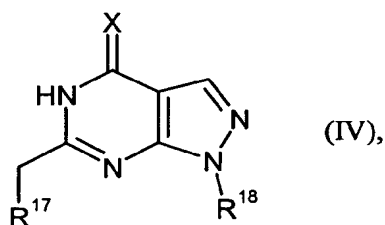
Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit  
5      nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (III) können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



10      Die Verbindungen der Formel (III) und deren Herstellung sind aus WO 04/026876 bekannt.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (IV),



in welcher

- 15      R<sup>17</sup>      Phenyl, welches mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Hydroxy, Nitro und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy substituiert ist,
- R<sup>18</sup>      Pentan-3-yl, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,
- X      Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (IV),

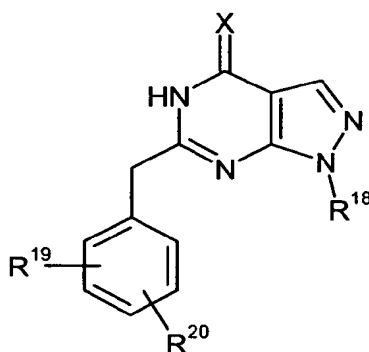
$R^{17}$  Phenyl, welches mit 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Hydroxy, Nitro und  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy substituiert ist,

$R^{18}$  Pentan-3-yl,  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkyl,

10 X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (IVa),



15

(IVa),

in welcher

$R^{19}$  Wasserstoff oder Chlor,

$R^{20}$  Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl,

$R^{18}$  Pentan-3-yl, Cyclopentyl,

20 X Sauerstoff oder Schwefel,



bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formeln (IV) und (IVa),

5 in welchen

R<sup>19</sup> Wasserstoff oder Chlor,

R<sup>20</sup> Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Trifluormethyl,

R<sup>18</sup> Pentan-3-yl, Cyclopentyl,

X Sauerstoff,

10 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, im Rahmen der Formeln (IV) und (IVa) die folgende Bedeutung:

15 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele sind Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

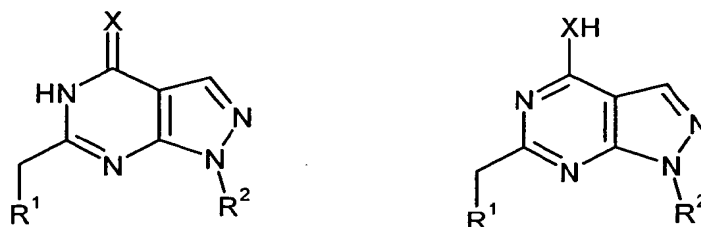
20 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>- und C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl stehen für gesättigte oder teilweise ungesättigte Cycloalkylreste mit 4 bis 6, bevorzugt 5 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Beispiele sind Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

25 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (IV) und (IVa) gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

Die Verbindungen der Formeln (IV) und (IVa) und deren Herstellung sind aus WO 04/018474 bekannt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (IV) und (IVa) können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft gezeigt wird:



5

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), (II), (III), (IV) und (IVa) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) umfassten, nachfolgend als  
10 Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die En-  
15 antiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen gemäß den Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure,  
25 Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen der Formeln (I), (II), (III), (IV) und (IVa) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammonium-

salze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und

5 Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

10 Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich insbesondere durch eine

15 Inhibition von PDE9A aus.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen geeignet sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur

20 Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, akutem Herzversagen, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäß-

25 erkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, peripheren Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und

30 Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektiler Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Osteoporose, Glaukom, pulmonaler Hypertonie, portaler Hypertonie, ischämischen Nierenerkrankungen, Nephrosen, wie dem

nephrotischem Syndrom, Nierenstenosen, Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen, metabolischem Syndrom, Gastroparese, Inkontinenz, Leberfibrose und Leberzirrhose eingesetzt werden.

Beispiele der erfindungsgemäßen Verbindungen sind aus WO 04/018474, WO 04/026870, WO 5 04/099210 und WO 04/099211 bekannt.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

### **PDE-Inhibition**

Rekombinante PDE1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* **1996** 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_002599, Rosman et al. *Gene* **1997** 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_000922, Miki et al. *Genomics* **1996**, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_002600, Obernolte et al. *Gene*. **1993**, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_001083, Loughney et al. *Gene* **1998**, 216, 139-147), PDE7B (GenBank/EMBL 15 Accession Number: NM\_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, 97, 472-476), PDE8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF\_056490, Fisher et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998** 246, 570-577), PDE9A (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25): 15559-15564), PDE10A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_06661, Fujishige et al. *J Biol Chem.* **1999**, 274, 18438-45), PDE11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_016953, Fawcett et al. *Proc.* 20 *Natl. Acad. Sci.* **2000**, 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus-Expressionssystem (GibcoBRL) in Sf9-Zellen exprimiert. PDE5 wurde aus humanen Blutplättchen gereinigt: Nach Ultraschallaufschluß und Zentrifugation folgte eine Ionenaustauscherchromatographie des Überstandes über eine Mono Q 10/10 Säule (linearer NaCl Gradient, Elution mit 0,2-0,3 M NaCl in Puffer (20 mM Hepes pH7,2 und 2 mM MgCl<sub>2</sub>)). PDE 1 (aus 25 Rinderhirn) war von Sigma.

Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 9A in 100 % DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 µM bis 1.6 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.032 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; 30 Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50 µL einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE9A-Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE9A-Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70% des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1:10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.7

mM EDTA, 0.2% BSA). Das Substrat, [ $8\text{-}^3\text{H}$ ] guanosine 3',5'-cyclic phosphate ( $1\text{ }\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ ; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von  $0.0005\text{ }\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$  verdünnt. Durch Zugabe von  $50\text{ }\mu\text{L}$  ( $0.025\text{ }\mu\text{Ci}$ ) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich  
5 gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von  $25\text{ }\mu\text{L}$  eines in Assaypuffer gelösten PDE9A-Inhibitors (z.B. der Inhibitor aus Herstellbeispiel 1,  $10\text{ }\mu\text{M}$  Endkonzentration) gestoppt. Direkt im Anschluss werden  $25\text{ }\mu\text{L}$  einer Suspension mit  $18\text{ mg/mL}$  Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) hinzugefügt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60  
10 min bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta-Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen.  $\text{IC}_{50}$ -Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE3B, PDE4B, PDE7B, PDE8A, PDE10A und PDE11A wird nach dem oben für PDE 9A beschriebenen Testprotokoll mit  
15 folgenden Anpassungen bestimmt: Als Substrat wird [ $5',8\text{-}^3\text{H}$ ] adenosine 3',5'-cyclic phosphate ( $1\text{ }\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ ; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) verwendet. Die Zugabe einer Inhibitorlösung zum Stoppen der Reaktion ist nicht notwendig. Stattdessen wird im Anschluss an die Inkubation von Substrat und PDE direkt mit der Zugabe der Yttrium Scintillation Proximity Beads  
20 wie oben beschrieben fortgefahren und dadurch die Reaktion gestoppt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an PDE1, PDE2A und PDE5 wird das Protokoll zusätzlich wie folgt angepasst: Bei PDE1 werden zusätzlich Calmodulin  $10^{-7}\text{ M}$  und  $\text{CaCl}_2$   $3\text{ mM}$  zum Reaktionsansatz gegeben. PDE2A wird im Test durch Zugabe von cGMP  $1\text{ }\mu\text{M}$  stimuliert und mit einer BSA-Konzentration von 0.01% getestet. Für PDE1 und PDE2A wird als Substrat [ $5',8\text{-}^3\text{H}$ ] adenosine  
25 3',5'-cyclic phosphate ( $1\text{ }\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ ; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ), für PDE5 [ $8\text{-}^3\text{H}$ ] guanosine 3',5'-cyclic phosphate ( $1\text{ }\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ ; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

#### **Gefäßrelaxierende Wirkung *in vitro***

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen,  
30 von anhaftendem Gewebe befreit, in 3 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit  $37^\circ\text{C}$  warmer, carbogen-begaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8;  $\text{CaCl}_2 \times 2\text{ H}_2\text{O}$ : 1;  $\text{MgSO}_4 \times 7\text{ H}_2\text{O}$ : 1,4;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : 1,2;  $\text{NaHCO}_3$ : 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie  
35 parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad

- kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren ( $IC_{50}$ ). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5  $\mu$ l, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

10 Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel	$IC_{50}$ (nM)
16 aus WO 04/099211	616

#### Hämodynamik in anästhesierten Ratten.

- Männliche Wistar Ratten mit einem Gewicht von 300-350 g (Harlan Winkelmann, Borcheln, Deutschland) wurden mit 100 mg  $kg^{-1}$  i.p. Thiopental "Nycomed®" (Nycomed, München, Deutschland) anästhesiert. Eine Tracheotomie wurde durchgeführt und Katheter wurden zur Messung von Blutdruck und Herzfrequenz (Gould Druck Transducer und Rekorder, Modell RS 3400) in die Femoralarterie und zur Substanzapplikation in die Femoralvene eingeführt. Die Tiere wurden mit Raumluft beatmet und ihre Körpertemperatur kontrolliert. Testsubstanzen wurden oral oder intravenös appliziert.

#### 20 Kaninchen-Modell

- Adulte, männliche Chinchilla-Kaninchen mit einem Gewicht von 3 - 5 kg werden nach Lieferung mehrere Tage in Einzelhaltung adaptiert. Sie haben freien Zugang zu Wasser und können zwei Stunden pro Tag Futter zu sich nehmen. Die Tiere werden in einem 10/14 Stunden Tag-Nacht Rhythmus gehalten (Licht an, ab 8.00 Uhr), die Raumtemperatur beträgt 22 - 24°C.
- 25 Pro Behandlungsgruppe werden drei bis sechs Tiere verwendet und direkt vor Versuchsbeginn gewogen. Für die i.v. Gabe werden die Substanzen in Transcutol (GATTEFOSSE GmbH) gelöst und im Verhältnis 3/7 mit einer 20%igen Cremophorlösung (Cremophor (BASF), Wasser) verdünnt. Es wird ein Volumen von 0,5 ml/kg in die Ohrvene injiziert. Wasserlösliche Substanzen werden in 0,9 % Kochsalzlösung injiziert.

Für die orale Gabe werden die Testsubstanzen in einer Mischung von Glycerin: Wasser: Polyethylenglycol 6:10:9.69 gelöst und in einem Volumen von 1 ml/kg mit der Schlundsonde appliziert.

Unter Ruhebedingungen ist der Kaninchenpenis in der Schamregion nicht sichtbar und von der Penishaut vollständig bedeckt. Die Erektion wird gewertet, indem man die Länge des hervortretenden Penis mit einer Schiebelehre misst. Die Messung wird 5, 10, 15, 30, 45, 60 und 120 Minuten nach Substanzgabe durchgeführt, nach oraler Gabe zusätzlich auch noch nach 3, 4, 5 und 6 Stunden. Die Tiere werden dazu jedes Mal aus dem Käfig geholt, am Nackenfell und den Hinterläufen festgehalten, auf den Rücken gedreht und gemessen. Entsprechende Lösungsmittelkontrollen werden durchgeführt. (vergleiche Literatur: E. Bischoff, K. Schneider, Int. J. of Impotence Res. 2001, 13, 230-235; E. Bischoff, U. Niewoehner, H. Haning, M. Es Sayed, T. Schenke, K. H. Schlemmer, The Journal of Urology, 2001, 165, 1316-1318; E. Bischoff, Int. J. Impotence Res. 2001, 13, 146-148).

#### **Diurese in anästhesierten Ratten**

Männliche Wistar Ratten mit einem Gewicht von 300-350 g (Harlan Winkelmann, Deutschland) wurden mit 1-2,5% Isofluran in einem Gemisch von Lachgas / O<sub>2</sub> (2:1) anästhesiert. Zur Messung von Blutdruck und Herzfrequenz wurde ein Katheter in die Femoralarterie eingeführt, die Substanzapplikation erfolgte über einen Femoralvenenkatheter und die Urinsammlung über einen Blasenkateter. Nach der OP wurden 5ml/kg phys. NaCl als Bolus zum Flüssigkeitsausgleich intravenös gegeben und die Tiere für 1h mit phys. NaCl kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 100µl/kg/min über den Venekatheter infundiert. Die Körpertemperatur der Tiere wurde über eine Heizplatte konstant gehalten. Nach der ersten Stunde wurden die Testsubstanzen zusammen mit ANP kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 100µl/kg/min über den Venenkatheter infundiert. Urin wurde alle 15 min gesammelt und das Volumen, der cGMP-Gehalt (RIA), sowie die Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup> Konzentration (Flammenphotometrie) gemessen.

#### **Bestimmung pharmakokinetischer Kenngrößen nach intravenöser und oraler Gabe**

Die zu untersuchende Substanz wird Tieren (z.B. Maus, Ratte, Hund) intravenös als Lösung appliziert, die orale Applikation erfolgt als Lösung oder Suspension über eine Schlundsonde. Nach Substanzgabe wird den Tieren zu festgelegten Zeitpunkten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und anschließend wird daraus durch Zentrifugation Plasma gewonnen. Die Substanz wird im Plasma über LC/MSMS analytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasma-

konzentrations-Zeit-Verläufen werden die pharmakokinetischen Kenngrößen mittels eines validierten pharmakokinetischen Rechenprogramms berechnet.

### **Inhibition von Cytochrom P450-Enzymen**

Das Potential der Inhibition von P-450 Isoenzymen, die für den Metabolismus wichtig sind, wird  
5 automatisiert im 96-well Format untersucht. Hierbei werden zwei verschiedene Assays verwendet.

Bei dem auf Bildung von fluoreszierenden Metaboliten basierenden Assay werden rekombinante Enzyme (z.B. CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4) und im allgemeinen Fluorescein- oder Coumarin-Teilstrukturen enthaltene Substrate eingesetzt. Es werden jeweils eine Substratkonzentration und 8 Konzentrationen des potentiellen Inhibitors verwendet. Nach Inkubation mit dem  
10 jeweiligen rekombinanten CYP Enzym wird mittels Fluoreszenzreader das Ausmaß an fluoreszierenden Metaboliten im Vergleich zur Kontrolle (ohne Inhibitor) ermittelt und ein IC<sub>50</sub>-Wert berechnet [Anal. Biochem. **248**, 188 (1997)].

Beim 2. Assay werden als Enzymquelle humane Lebermikrosomen und als CYP Isoform-selektive Substrate Phenacetin (CYP1A2), Diclofenac (CYP2C9), Dextromethorphan (CYP2D6) und  
15 Midazolam (CYP3A4) verwendet. Die Bildung des jeweiligen Metaboliten wird mittels LC-MS/MS gemessen. Unter Annahme kompetitiver Inhibition werden aus der Verminderung der Metabolitenbildung im Vergleich zur Kontrolle K<sub>i</sub>-Werte berechnet (1 Substrat-, 3 Inhibitor-konzentrationen).

### **Induktion von Cytochrom P450-Enzymen in humanen Leberzellkulturen**

20 Zur Untersuchung des Nebenwirkungspotentials der erfindungsgemäßen Substanzen bezüglich einer Induktion von Cytochrom P450-Enzymen werden primäre humane Hepatozyten mit einer Zelldichte von  $2,5 \times 10^5$  Zellen zwischen zwei Schichten von Collagen in 24 well-Mikrotiterplatten bei 37°C bei 5 % CO<sub>2</sub> 8 Tage kultiviert. Das Zellkulturmedium wird täglich gewechselt.

Nach 48 Stunden in Kultur werden die Hepatozyten über 5 Tage in Doppelbestimmung mit  
25 unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanzen im Vergleich mit den Induktoren Rifampicin (RIF; 50 µM), Omeprazol (OME; 100 µM) und Phenobarbital (PB; 2 mM) behandelt. Die Endkonzentrationen der Testsubstanzen liegen bei 0,01 - 10 µg/ml.

Von den Zellkulturen wird der induktive Effekt der Testsubstanzen auf die Cytochrom (CYP) P450-Enzyme 1A2, 2B6, 2C19 und 3A4 durch Zugabe der Substrate 7-Ethoxyresorufin (CYP1A2),  
30 [<sup>14</sup>C]-S-Mephenytoin (CYP2B6 und 2C19) und [<sup>14</sup>C]-Testosteron (CYP3A4) am Tag 8 bestimmt.



Von den so gemessenen Enzymaktivitäten CYP1A2, 2B6, 2C19 und 3A4 behandelte Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen wird das induktive Potential der Testsubstanzen ermittelt.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

- 10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

- 15 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation pro Tag Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge pro Tag etwa 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht.

- 20 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 25 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile, Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:****Zusammenfassung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat) 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg  
5 Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg, Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

**Herstellung:**

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem  
10 Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

**Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

15 1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

**Herstellung:**

20 Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugeführt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

**Oral applizierbare Lösung:****Zusammenfassung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2,5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

**5 Herstellung:**

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

**i.v.Lösung:**

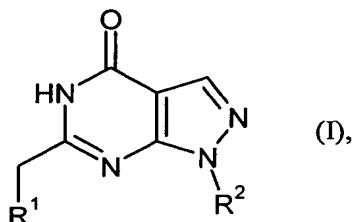
- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5 % und/oder PEG 400 Lösung 30 %). Die Lösung wird steril filtriert und sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse aufgefüllt.

**Intravenös applizierbare Lösung:****15 Zusammensetzung:**

1 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

**Herstellung:**

- 20 Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bordelkappen verschlossen.

**Patentansprüche****1. Verwendung von Verbindungen der Formel**

in welcher

5           R¹       C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei C₁-C₈-Alkyl gegebenenfalls mit Oxo substituiert ist, und

wobei C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl und C₃-C₈-Cycloalkyl gegebenfalls mit bis zu 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Amino, Nitro, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylthio substituiert sind,

15           wobei

C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, C₆-C₁₀-Arylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₆-C₁₀-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonylamino, C₁-C₆-Alkylsulfonyl und C₁-C₆-Alkylthio gegebenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl und Trifluormethoxy, substituiert sind,

25           R²       Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl,

5

Trifluormethoxy, Amino, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,

10

wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit ein bis drei Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und einer Gruppe der Formel -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,

wobei

15

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

oder

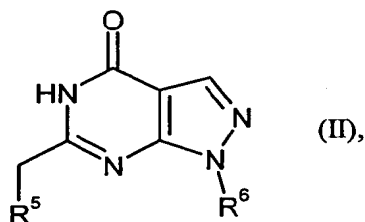
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten, substituiert sind,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze,

20

zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

## 2. Verwendung von Verbindungen der Formel (II),



in welcher

25

R<sup>5</sup> Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,

5 Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,

10 wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

wobei

15 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 5- bis 8-gliedriges Heterocyclyl bedeuten,

substituiert sind,

20 R<sup>6</sup> Phenyl oder Heteroaryl, wobei Phenyl mit 1 bis 3 Resten und Heteroaryl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Amino, Nitro, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Halogen, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, 25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio substituiert sind,

30 wobei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylaminocarbonyl, Heteroarylaminocarbonyl, Heteroarylcarbonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio gegebenenfalls mit einem Rest ausgewählt aus der

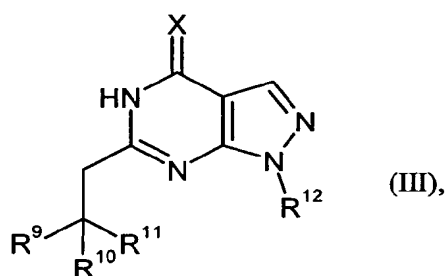
Gruppe Hydroxy, Cyano, Halogen, Hydroxycarbonyl und einer Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$ ,

wobei  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

substituiert sind,

5 bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel (III),



in welcher

10  $R^9$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Trifluormethyl, Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $-C(=O)OR^{13}$  oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ , wobei  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $-C(=O)OR^{13}$  oder  $-C(=O)NR^{14}R^{15}$  substituiert ist, und

15  $R^{13}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl stehen, oder

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden,

20

$R^{10}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,

oder



$R^9$  und  $R^{10}$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkenyl oder 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl bilden, die gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Hydroxy, Oxo,  $-C(=O)OR^{16}$  substituiert sind, und

5  $R^{16}$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder Benzyl steht,

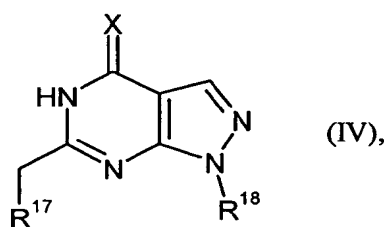
$R^{11}$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,

$R^{12}$  Pentan-3-yl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten, sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von  
10 Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel (IV),



in welcher

15  $R^{17}$  Phenyl, welches mit 1 bis 5 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Hydroxy, Nitro und  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy substituiert ist,

$R^{18}$  Pentan-3-yl,  $C_4$ - $C_6$ -Cycloalkyl,

X Sauerstoff oder Schwefel,

bedeuten,

20 sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck.

6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von stabiler und instabiler Angina Pectoris.
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Niereninsuffizienz.
8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von akutem Nierenversagen.
9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von ischämischen Nierenerkrankungen und Ischämien.
10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz, akutem Herzversagen und venösen Erkrankungen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/EP2006/004591

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. A61K31/519 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	CH 398 626 A (CIBA AKTIENGESSELLSCHAFT) 15 March 1966 (1966-03-15) page 1	1-10
X,Y	US 3 169 965 A (SCHMIDT PAUL ET AL) 16 February 1965 (1965-02-16) columns 1-2	1-10
X,Y	US 3 211 731 A (SCHMIDT PAUL ET AL) 12 October 1965 (1965-10-12) columns 1-2	1-10
X,Y	GB 937 723 A (CIBA LIMITED) 25 September 1963 (1963-09-25) page 1	1-10
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2006

Date of mailing of the international search report

16/10/2006

Name and mailing address of the ISA/

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, Martin

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/004591

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/096811 A (PFIZER PRODUCTS INC; BELL, ANDREW, SIMON; DENINNO, MICHAEL, PAUL; PALM) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1 page 1 -----	1-10
Y	WO 2004/099210 A (BAYER HEALTHCARE AG; HENDRIX, MARTIN; BAERFACKER, LARS; ERB, CHRISTINA) 18 November 2004 (2004-11-18) cited in the application claim 1 -----	1-10
Y	WO 2004/099211 A (BAYER HEALTHCARE AG; HENDRIX, MARTIN; BAERFACKER, LARS; ERB, CHRISTINA) 18 November 2004 (2004-11-18) cited in the application claim 1 -----	1-10
Y	WO 2004/018474 A (BAYER HEALTHCARE AG; HENDRIX, MARTIN; BOESS, FRANK-GERHARD; BURKHARDT,) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application claim 1 -----	1-10
Y	WO 2004/026876 A (BAYER HEALTHCARE AG; HENDRIX, MARTIN; BOESS, FRANK-GERHARD; BURKHARDT,) 1 April 2004 (2004-04-01) cited in the application claim 1 -----	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/004591

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH 398626	A	15-03-1966	ES 267248 A1 US 3211731 A	01-11-1961 12-10-1965
US 3169965	A		NONE	
US 3211731	A	12-10-1965	CH 398626 A ES 267248 A1	15-03-1966 01-11-1961
GB 937723	A	25-09-1963	NONE	
WO 2004096811	A	11-11-2004	US 2004220186 A1	04-11-2004
WO 2004099210	A	18-11-2004	CA 2524898 A1 DE 10320785 A1 EP 1628980 A1	18-11-2004 25-11-2004 01-03-2006
WO 2004099211	A	18-11-2004	AU 2004235915 A1 CA 2524900 A1 EP 1626971 A1	18-11-2004 18-11-2004 22-02-2006
WO 2004018474	A	04-03-2004	AU 2003258601 A1 CA 2496194 A1 DE 10238723 A1 EP 1534711 A1 JP 2006507242 T US 2006106035 A1	11-03-2004 04-03-2004 11-03-2004 01-06-2005 02-03-2006 18-05-2006
WO 2004026876	A	01-04-2004	AU 2003251706 A1 CA 2496308 A1 DE 10238724 A1 EP 1534713 A1 ES 2256797 T3 JP 2006503051 T US 2006111372 A1	08-04-2004 01-04-2004 04-03-2004 01-06-2005 16-07-2006 26-01-2006 25-05-2006

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. A61K31/519 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	CH 398 626 A (CIBA AKTIENGESSELLSCHAFT) 15. März 1966 (1966-03-15) Seite 1	1-10
X,Y	US 3 169 965 A (SCHMIDT PAUL ET AL) 16. Februar 1965 (1965-02-16) Spalten 1-2	1-10
X,Y	US 3 211 731 A (SCHMIDT PAUL ET AL) 12. Oktober 1965 (1965-10-12) Spalten 1-2	1-10
X,Y	GB 937 723 A (CIBA LIMITED) 25. September 1963 (1963-09-25) Seite 1	1-10
	----- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
  - \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
  - \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
  - \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
  - \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
6. Oktober 2006	16/10/2006
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Steendijk, Martin

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2004/096811 A (PFIZER PRODUCTS INC; BELL, ANDREW, SIMON; DENINNO, MICHAEL, PAUL; PALM) 11. November 2004 (2004-11-11) Anspruch 1 Seite 1 -----	1-10
Y	WO 2004/099210 A (BAYER HEALTHCARE AG; HENDRIX, MARTIN; BAERFACKER, LARS; ERB, CHRISTINA) 18. November 2004 (2004-11-18) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-10
Y	WO 2004/099211 A (BAYER HEALTHCARE AG; HENDRIX, MARTIN; BAERFACKER, LARS; ERB, CHRISTINA) 18. November 2004 (2004-11-18) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-10
Y	WO 2004/018474 A (BAYER HEALTHCARE AG; HENDRIX, MARTIN; BOESS, FRANK-GERHARD; BURKHARDT,) 4. März 2004 (2004-03-04) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-10
Y	WO 2004/026876 A (BAYER HEALTHCARE AG; HENDRIX, MARTIN; BOESS, FRANK-GERHARD; BURKHARDT,) 1. April 2004 (2004-04-01) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/004591

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
CH 398626	A	15-03-1966	ES 267248 A1 US 3211731 A	01-11-1961 12-10-1965
US 3169965	A		KEINE	
US 3211731	A	12-10-1965	CH 398626 A ES 267248 A1	15-03-1966 01-11-1961
GB 937723	A	25-09-1963	KEINE	
WO 2004096811	A	11-11-2004	US 2004220186 A1	04-11-2004
WO 2004099210	A	18-11-2004	CA 2524898 A1 DE 10320785 A1 EP 1628980 A1	18-11-2004 25-11-2004 01-03-2006
WO 2004099211	A	18-11-2004	AU 2004235915 A1 CA 2524900 A1 EP 1626971 A1	18-11-2004 18-11-2004 22-02-2006
WO 2004018474	A	04-03-2004	AU 2003258601 A1 CA 2496194 A1 DE 10238723 A1 EP 1534711 A1 JP 2006507242 T US 2006106035 A1	11-03-2004 04-03-2004 11-03-2004 01-06-2005 02-03-2006 18-05-2006
WO 2004026876	A	01-04-2004	AU 2003251706 A1 CA 2496308 A1 DE 10238724 A1 EP 1534713 A1 ES 2256797 T3 JP 2006503051 T US 2006111372 A1	08-04-2004 01-04-2004 04-03-2004 01-06-2005 16-07-2006 26-01-2006 25-05-2006